

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-087490

(43)Date of publication of application : 07.04.1998

(51)Int.Cl.

A61K 31/425
A61K 31/44
A61K 31/445
A61K 31/495
A61K 31/535
C07D277/40
// C07D277/22

(21)Application number : 08-238908

(71)Applicant : SAGAMI CHEM RES CENTER

(22)Date of filing : 10.09.1996

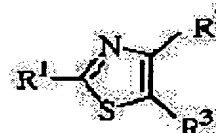
(72)Inventor : KOBORI TAKEO
TAKAMURA YURIKO
AIDA KENICHI
TSUJI TOMOKO
YAMAGUCHI KOJI
YADA YOSHIKI

(54) INTERLEUKIN-6 PRODUCTION INHIBITOR, BONE RESORPTION INHIBITOR,
ANTIOSTEOPOROTIC AGENT, AND THIAZOLE COMPOUND

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medicinal agent useful as an interleukin-6 production inhibitor, bone resorption inhibitor or antiosteoporotic agent, containing a thiazole compound having a specific structure as active ingredient.

SOLUTION: This medicinal agent contains, as active ingredient, a thiazole compound of the formula (R¹ is H, a (substituted) amino, etc.; R² is a (substituted) aryl; R³ is H, a halogen, etc.) or a pharmaceutically permissible salt thereof, e.g. 2-amino-4-(4-chlorophenyl)-5-methylthiazole. The compound of the formula is obtained, for example, by the following process: bromine is dripped into a 4'-chloropropiophenone's dichloromethane solution to carry out a reaction; after the reaction, the solvent is distilled off the reaction mixture, and ethanol is added to the resultant residuals into a solution, an aqueous thiourea solution is then added to the above solution followed by agitation, and the mixed solution is adjusted to pH7 and the reaction product is purified by silica gel column chromatography.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

THIS PAGE BLANK (USPTO)

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-87490

(43) 公開日 平成10年(1998) 4月7日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

A 6 1 K 31/425

A E D

A 6 1 K 31/425

A E D

31/44

A B J

31/44

A B J

31/445

A D D

31/445

A D D

31/495

31/495

31/535

31/535

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平8-238908

(22) 出願日

平成8年(1996) 9月10日

(71) 出願人 000173762

財団法人相模中央化学研究所

神奈川県相模原市西大沼4丁目4番1号

(72) 発明者 小堀 武夫

神奈川県厚木市毛利台3-27-14

(72) 発明者 高村 百合子

神奈川県相模原市上鶴間3552-3

(72) 発明者 合田 賢一

神奈川県相模原市西大沼4-4-1

(72) 発明者 辻 智子

神奈川県横浜市金沢区能見台6-12-2

(72) 発明者 山口 宏二

神奈川県相模原市南台1-9-2

最終頁に続く

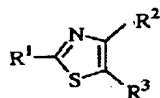
(54) 【発明の名称】 インターロイキン6生産抑制剤、骨吸収抑制剤、抗骨粗鬆症剤、及びチアゾール化合物

(57) 【要約】

【課題】 インターロイキン6 (I L-6) に由来する種々の疾患の予防、及び治療薬として期待される薬剤を提供することにある。

【解決手段】 一般式

【化1】



(1)

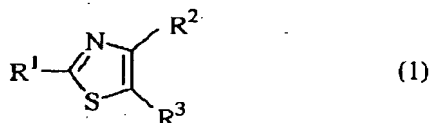
【効果】 上記化合物は、閉経後骨粗鬆症の動物モデルである卵巣摘出マウスにおいて、子宮重量を増加させることなく骨重量及び骨強度の減少を抑制する活性を有する。

(式中、R¹は水素原子、無置換もしくは置換のアミノ基、又は低級アルキル基を表す。R²は無置換もしくは置換のアリール基を表す。R³は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、ヒドロキシメチル基、シクロアルキル基、ビニル基、シアノ基、又は無置換もしくは置換のアリール基を表す。) で表されるチアゾール化合物もしくはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するインターロイキン6生産抑制剤、骨吸収抑制剤、及び抗骨粗鬆症剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記の一般式(1)

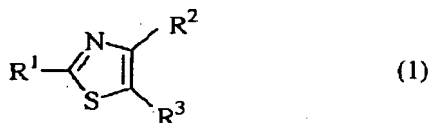
【化1】



(式中、R¹は水素原子、無置換もしくは置換のアミノ基、又は低級アルキル基を表す。R²は無置換もしくは置換のアリール基を表す。R³は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、カルバモイル基、ヒドロキシメチル基、シクロアルキル基、ビニル基、シアノ基、又は無置換もしくは置換のアリール基を表す。)で表されるチアゾール化合物もしくはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するインターロイキン6生産抑制剤。

【請求項2】 下記の一般式(1)

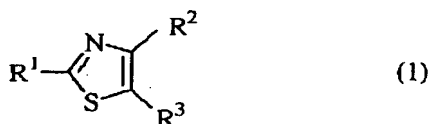
【化2】



(式中、R¹は水素原子、無置換もしくは置換のアミノ基、又は低級アルキル基を表す。R²は無置換もしくは置換のアリール基を表す。R³は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、カルバモイル基、ヒドロキシメチル基、シクロアルキル基、ビニル基、シアノ基、又は無置換もしくは置換のアリール基を表す。)で表されるチアゾール化合物もしくはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する骨吸収抑制剤。

【請求項3】 下記の一般式(1)

【化3】

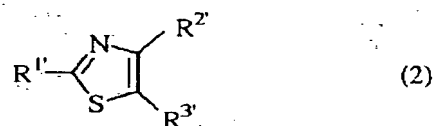


(式中、R¹は水素原子、無置換もしくは置換のアミノ基、又は低級アルキル基を表す。R²は無置換もしくは置換のアリール基を表す。R³は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、カルバモイル基、ヒドロキシメチル基、シクロアルキル基、ビニル基、シアノ基、又は無置換もしくは置換のアリール基を表す。)で表されるチアゾール化合物もしくはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗骨粗鬆症剤。

【請求項4】 一般式(2)

(2)

【化4】

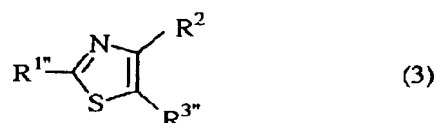


(式中、R^{1'}はアミノ基であり、R^{2'}はフェニル基及び4-クロロフェニル基を除く無置換もしくは置換のアリール基であり、R^{3'}は低級アルキル基又は無置換もしくは置換アリール基である。)であるチアゾール化合物。

【請求項5】 R^{2'}がヘテロアリール基である、請求項4記載のチアゾール化合物。

【請求項6】 一般式(3)

【化5】



(式中、R^{1''}はピロリジニル基又は無置換もしくは置換のピペラジニル基であり、R²は無置換もしくは置換のアリール基であり、R^{3''}はアシル基、アルコキシカルボニル基、又はカルボキシル基である。)であるチアゾール化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、各種生体物質の刺激によって惹起されるインターロイキン6(IL-6)の生産を制御するIL-6生産抑制剤、骨吸収抑制剤、及び抗骨粗鬆症剤に関する。

【0002】

【従来の技術】IL-6は、単球、T細胞、B細胞、血管内皮細胞、線維芽細胞、骨芽細胞など種々の細胞から産生され、B細胞の抗体産生細胞への分化誘導、肝細胞からの急性期蛋白質合成誘導、脳神経系細胞の分化誘導、造血系細胞の増殖分化誘導、破骨細胞の分化誘導などの多様な生理活性作用を有する物質であることが知られている(実験医学、7巻、1号、1989年)。

【0003】IL-6と各種疾患との関連については、例えば、慢性関節リウマチ、キャッスルマン症候群等の自己抗体産生が疾患の原因あるいは増悪に関わっていると考えられる自己免疫疾患があげられる(European Journal of Immunology、18巻、1797頁、実験医学、7巻50頁、1989年)。また、癌の領域においてもIL-6が、多発性骨髄腫のオートクライン増殖因子であるとの報告(Nature、332巻、83頁、1988年)や癌悪液質(カケクシア)物質であるとの報告もなされている(Endocrinology、128巻、2657頁、1991年)。感染症の領域でも敗血症患者の血液IL-6濃度が生存率と負の相関があること(Journal

3

of Experimental Medicine, 169巻、333頁、1989年、Blood, 74巻、1704頁、1989年)も報告されている。また、IL-6は、炎症反応の急性期蛋白であり発熱、悪寒、倦怠感などの炎症による諸症状、臓器摘出などの外科手術後の消耗、回復の遅れを引き起こす原因とも考えられている。近年、最も注目されているIL-6の生理作用は破骨細胞の分化誘導活性であり、破骨細胞による骨吸収の亢進によって引き起こされる骨粗鬆症の原因の一つと考えられている。この他にもアルツハイマー病、アミロイドーシス、I型糖尿病、高脂血症、真性多血症、多血小板症、心筋梗塞の原因としてもIL-6の関与が疑われている。

【0004】このようにIL-6は、種々の疾患、特に炎症性、リンパ増殖性の疾患や骨粗鬆症の発症、あるいは増悪に関係しており、IL-6の作用を抑制することができれば、それらの疾患を治療することが可能であると考えられる。実際にマウスモデル実験において、IL-6の抗体を投与することによりIL-6の作用を抑制したり、IL-6遺伝子のノックアウトマウスを作製するなどして、治療効果を確認している例もある。例えば、IL-6遺伝子のノックアウトマウスでは、卵巣摘出手術を施しても骨量減少が引き起こされない(The EMBO Journal, 13巻、No.5 1189-1196, 1994年)。また、IL-6抗体を投与することにより坦癌マウスのカケシアによる体重減少が抑制されたなどの報告がある(Journal of Clinical Investigation, 89巻、1681頁、1992年)。このようなモデル実験により、各疾患におけるIL-6の関与を証明することが可能であるが、実際の医療の場においては、ヒト型のIL-6抗体の投与は未だ現実のものとなっておらず、ましてやノックアウトマウスの考え方をヒトに用いることは困難である。

【0005】本発明の一般式(1)に係わる一部のチアゾール化合物に関しては、例えば、L. F. Lee, F. M. Schleppek and R. K. Howe, J. Heterocyclic Chem., 22, 1621 (1985). ; W. Ried, L. Kaiser, Justus Liebig's Ann. Chem., 1976, 395. ; J. Liebscher, H. Hartmann, Z. Chem., 1974, 14, 470. ; M. Muszynski, W. Kaczmarek, M. Wroblewski, Pol. Pl 147,344 ; J. V. Metzger, The chemistry of heterocyclic compounds, Vol. 34, Part 1, 337. Part 2, 369. (John Wiley & Sons, 1978)等にその合成が報告されているが、その薬理作用については記載がない。一方、2, 4, 5-トリ置換-チアゾール化合物については、R¹がNH₂基でR²がフェニル基又は4-クロロフェニル基のもの及びR¹がモルホリノ基でR²フェニル基のものの合成が知られている。

【0006】薬理作用については、2, 4-ジ置換-チアゾール化合物に関して、例えば、抗真菌作用(S. K. Srivastava, K. A. Gupta, Acta Chim. Hung. 1985, 11

(3)

4

8, 249 (Chem Abstr. 103 : 152558W, 1985.))、抗菌作用(S. K. Singh, S. S. Naim, Indian J. Chem. Sect. B 1989, 28B, 786. (Chem Abstr. 112 : 198195q))、抗アレルギー作用(J. Yoshinaga, T. Shogaki, T. Shogaki, T. Takao, H. Ozeki, Y. Kato, Eur. Pat. App. 1. EP 321,115)が知られている。一方、2, 4, 5-トリ置換-チアゾール化合物においては、唯一、2-アミノ-5-メチル-4-フェニルチアゾールについて、魚類の麻酔作用(Fr. Demande 2,037,003 (Chem. Abstr., 75, 112867t (1971)))が報告されているのみである。すなわち、本発明に示されるごときIL-6生産抑制作用、骨吸収抑制作用、及び抗骨粗鬆症作用に関する報告はない。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、IL-6に由来する種々の疾患の予防、及び治療薬として期待される、IL-6の生産を抑制する薬剤、骨吸収抑制剤、及び骨粗鬆症剤を提供することにある。

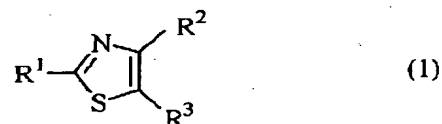
【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために、IL-6生産抑制化合物の探索を行なった結果、特定の構造を有するチアゾール化合物がIL-6生産抑制活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】すなわち、本発明は下記一般式(1)

【0010】

【化6】



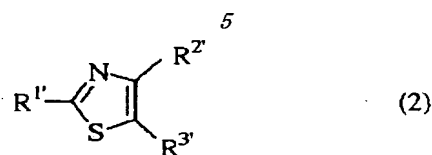
【0011】(式中、R¹は水素原子、無置換もしくは置換のアミノ基、又は低級アルキル基を表す。R²は無置換もしくは置換のアリール基を表す。R³は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、カルバモイル基ヒドロキシメチル基、シクロアルキル基、ビニル基、シアノ基、又は無置換もしくは置換のアリール基を表す。)で表されるチアゾール化合物もしくはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するインターロイキン6生産抑制剤、骨吸収抑制剤、及び抗骨粗鬆症剤を提供する。本発明のこれらの薬剤は、予防薬、及び治療薬の双方を包含するものである。

【0012】また、本発明は、一般式(2)

【0013】

【化7】

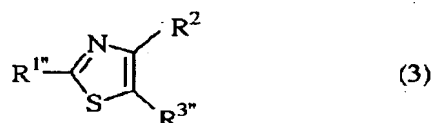
50



【0014】(式中、 $R^{1'}$ はアミノ基であり、 $R^{2'}$ はフェニル基及び4-クロロフェニル基を除く無置換もしくは置換のアリール基であり、 $R^{3'}$ は低級アルキル基又は無置換もしくは置換アリール基である。)であるチアゾール化合物、とくに $R^{2'}$ がヘテロアリール基であるチアゾール化合物及び、一般式(3)

【0015】

【化8】



【0016】(式中、 $R^{1''}$ はピロリジル基又は無置換もしくは置換のピペラジニル基であり、 R^2 は無置換もしくは置換のアリール基であり、 $R^{3''}$ はアシル基、アルコキシカルボニル基、又はカルボキシ基である。)であるチアゾール化合物を提供する。

【0017】

【発明の実施の形態】本発明の一般式の定義においては、特に断らない限り以下に記すものを意味する。置換アミノ基としては、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基等の低級アルキル置換のアミノ基；シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基等のシクロアルキル置換アミノ基；1-ピロリジノ基、1-ピペリジル基、1-インドリル基、4-モルホリノ基、1-ピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、4-プロピル-1-ピペラジニル基等の低級アルキル置換-1-ピペラジニル基、4-アセチル-1-ピペラジニル基、4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル基、4-アシル-1-ピペラジニル基等の環状アミノ基を挙げることができる。

【0018】低級アルキル基とは $C_1 \sim C_6$ の直鎖又は分岐状のアルキル基を意味する。具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチ

(4)

ル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

【0019】無置換もしくは置換のアリール基としてはヘテロアリール基をも包含し、その無置換体として具体的には、例えば、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、アントラニル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾイル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、トリアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、フタラニジル基等を挙げることができ

【0020】これらのアリール基に存在しうる置換基としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；ニトロ基、ヒドロキシル基、カルボキシ基、シアノ基、カルバモイル基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等のシクロアルキル基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基等のアシル基；フェニル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、トリアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基等のアリール基；トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基等のポリフルオロアルキル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基等のアミノ基；メトキシ基、エトキシ基等のアルコキシ基；メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等のアルキルチオ基；メタンスルホン基、ベンジルスルホン基、ベンゼンスルホン基等のスルホン基等を挙げることができる。これらの置換基は複数個導入されていてもよい。

【0021】ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を挙げることができる。

【0022】アシル基としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、トルオイル基、ナフトイル基、ニコチノイ

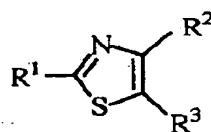
(5)

ル基、イソニコチノイル基等を挙げることができる。

【0023】アルコキシカルボニル基としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等を挙げることができる。

【0024】カルバモイル基としては、例えば、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-プロピルカルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、N, N-ジプロピルカルバモイル基等を挙げることができる。シクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等を挙げることができる。

表 1



【0025】一般式(1)において、R¹がアミノ基であり、R²が無置換もしくは置換のアリール基であり、R³が水素原子、メチル基、アセチル基、エトキシカルボニル基、カルボキシル基、ピリジル基から選ばれる基であるチアゾール化合物が高い活性を有する点で好ましい。

【0026】本発明に係わるチアゾール化合物の具体例を表1～2に示す。

【0027】

【表1】

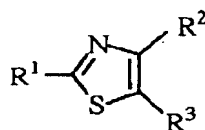
化合物 No	R ¹	R ²	R ³
1	H ₂ N	C ₆ H ₅	Me
2	H ₂ N	4-Me-C ₆ H ₄	Me
3	H ₂ N	2-Cl-C ₆ H ₄	Me
4	H ₂ N	3-Cl-C ₆ H ₄	Me
5	H ₂ N	4-Cl-C ₆ H ₄	Me
6	H ₂ N	4-HO-C ₆ H ₄	Me
7	H ₂ N	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	Me
8	H ₂ N	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	Me
9	H ₂ N	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	Me
10	H ₂ N	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	Me
11	H ₂ N	4-ピリジル	Me
12	H ₂ N	2-チエニル	Me
13	H ₂ N	4-ピリジル	4-F-C ₆ H ₄
14	H ₂ N	4-Cl-C ₆ H ₄	CO ₂ Et
15	H ₂ N	C ₆ H ₅	CO ₂ Et
16	H ₂ N	4-Cl-C ₆ H ₄	CO ₂ H
17	H ₂ N	4-Cl-C ₆ H ₄	CO ₂ Na
18	H ₂ N	C ₆ H ₅	COMe
19	H ₂ N	C ₆ H ₅	CONH-Pr
20	H ₂ N	C ₆ H ₅	CONH-CH(Pr) ₂
21	H ₂ N	C ₆ H ₅	H
22	H ₂ N	4-Cl-C ₆ H ₄	H
23	H ₂ N	4-F-C ₆ H ₄	H
24	H ₂ N	4-Me-C ₆ H ₄	H

(6)

【0028】

表2

* * 【表2】



化合物 No	R ¹	R ²	R ³
1	H ₂ N	4-MeO ₂ C-C ₆ H ₄	H
2	H ₂ N	2-ナフチル	H
3	MeNH	C ₆ H ₅	CO ₂ Et
4	MeNH	4-Cl-C ₆ H ₄	CO ₂ Et
5	MeNH	C ₆ H ₅	CO ₂ H
6	MeNH	4-Cl-C ₆ H ₄	CO ₂ H
7		C ₆ H ₅	COMe
8		C ₆ H ₅	CO ₂ H
9		C ₆ H ₅	CO ₂ Na
10		C ₆ H ₅	COMe
11		4-Cl-C ₆ H ₄	COMe
12		C ₆ H ₅	COMe
13		4-Cl-C ₆ H ₄	COMe
14		C ₆ H ₅	CO ₂ Et
15		4-Cl-C ₆ H ₄	CO ₂ Et
16	H	C ₆ H ₅	CO ₂ Et
17	H	C ₆ H ₅	CHO
18	H	C ₆ H ₅	CH ₂ OH
19	Me	4-Cl-C ₆ H ₄	Me
20	Me	C ₆ H ₅	CO ₂ Et

【0029】本発明に係わるチアゾール化合物は報告されている方法によって合成できる（例えば、L. F. Lee, F. M. Schleppek and R. K. Howe, J. Heterocyclic Chem., 22, 1621 (1985). ; W. Ried, L. Kaiser, Justus Liebigs Ann. Chem., 1976, 395. ; J. Liebscher, H. Hartmann, Z. Chem., 1974, 14, 470. ; M. Muszynski, W. Kaczmarek, M. Wroblewski, Pol. Pl 147,344 ; J. V. Metzger, Thechemistry of heterocyclic compounds, Vol. 34, Part 1, 337. Part 2, 369. (John Wiley & Sons, 1978).)。

【0030】本発明に係るチアゾール化合物の薬学的に

40 許容される塩としては、医薬等に慣用の塩類、例えば、有機酸との塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ギ酸塩、トルエンスルホン酸塩など）、無機酸との塩（塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩など）、又はアミノ酸との塩（アルギニン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等）などが挙げられる。また、カルボキシル基を有するチアゾール化合物においては、そのアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、エタノールアミン塩等が例示される。

【0031】本発明において上記の化合物は、単独ある
50 いは混合して使用することができ、本発明の薬剤は治療

(7)

11

のために経口的あるいは非経口的に投与することができる。経口投与剤としては散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤などの固形製剤あるいはシロップ剤、エリキシル剤などの液状製剤とすることができる。また、非経口投与剤として注射剤、点滴用剤、粘膜投与剤、外用剤とすることができる。

【0032】これらの製剤は活性成分に薬理学的、製剤学的に認容される製造助剤を加えることにより常法に従って製造される。更に公知の技術により持続性製剤とすることも可能である。当該製造助剤を用いる場合は、本発明の薬剤中のチアゾール化合物の配合量は通常は0.1～10重量%、好ましくは0.2～5重量%である。

【0033】上記製造助剤として、内服用製剤（経口剤）、注射用製剤（注射剤）、粘膜投与剤（バツカル、トローチ、坐剤等）、外用剤（軟膏、貼付剤等）などの投与経路に応じた適当な製剤用成分が使用される。例えば、経口剤および粘膜投与剤にあつては、賦形剤（例：澱粉、乳糖、結晶セルロース、乳酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水ケイ酸、マンニトール）、結合剤（例えばヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等）、崩壊剤（例：カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム）、滑沢剤（例：ステアリン酸マグネシウム、タルク）、コーティング剤（例：ヒドロキシエチルセルロース）、矯味剤などの製剤用成分が、また注射剤にあつては、水性注射剤を構成し得る溶解剤ないし溶解補助剤（例：注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール）、懸濁剤（例：ポリソルベート80などの界面活性剤）、pH調整剤（例：有機酸またはその金属塩）、安定剤などの製剤用成分が、さらに外用剤にあつては、水性ないし油性の溶解剤ないし溶解補助剤（例：アルコール、脂肪酸エステル類）、粘着剤（例：カルボキシビニルポリマー、多糖類）、乳化剤（例：界面活性剤）、安定剤などの製剤用成分が使用される。

【0034】上記構成を有する製剤は、公知の製造法、例えば日本薬局方第10版製剤総則記載の方法ないし適当な改良を加えた方法によって製造することができる。

【0035】本発明の有効成分を、経口投与する場合には、有効成分の合計として、通常成人一日当たり0.1～300mg/kg、好ましくは、0.5～30mg/kgを1回～3回に分けて投与すればよい。これらの投与量は、用いる化合物、年齢、症状等により適宜増減することが可能である。

【0036】また、本発明の有効成分を非経口投与する場合には、有効成分の血中濃度を勘案して、経口投与の場合の約10分の1程度の投与量とすればよく、有効成分の合計として、通常成人1日当たり0.005～10mg/kg、好ましくは、0.01～3mg/kgを1日1～3回に分けて投与すればよく、これらの投与量は、用いる化合物、年齢、症状等により適宜増減するこ

12

とが可能である。

【0037】

【実施例】以下、本発明を合成例、及び試験例により更に詳細に説明する。但し、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0038】（合成例1）4'-クロロプロピオフェノン（0.3g, 1.8mmol）のジクロロメタン（10ml）溶液を0℃に冷却し、臭素（92μl, 1.8mmol）を滴下した。反応混合物は室温に戻し、30分間攪拌した。反応後、溶媒を留去し、残留物にエタノール（10ml）を加え溶液とした後、チオ尿素（0.16g, 2.1mmol）の水（5ml）溶液を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧にて濃縮し、残留物を水にあげ、炭酸水素ナトリウム水溶液でpH7に調整した後、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-アミノ-4-（4-クロロフェニル）-5-メチルチアゾール（65mg）を得た。（表1-5の化合物）

¹H NMR (CDCl₃, δ, ppm): 2.37 (s, 3H), 4.93 (bs, 2H), 7.35 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.6Hz, 2H). ; Mass (m/e): 224 (M⁺).

【0039】（合成例2）4'-ヒドロキシプロピオフェノン（0.3g, 2.0mmol）をクロロホルム-酢酸エチル（10ml-10ml）の混合溶媒に溶かし、臭化銅（0.9g, 4.0mmol）を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をエタノール（15ml）に溶かし、チオ尿素（0.23g, 3.0mmol）の水（5ml）溶液を加え、室温で16時間攪拌後、さらに50℃にて5時間攪拌した。反応混合物を減圧にて濃縮し、残留物を水にあげ、炭酸水素ナトリウム水溶液でpH7に調整した後、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-アミノ-4-（4-ヒドロキシフェニル）-5-メチルチアゾール（0.2g）を得た。（表1-6の化合物）

¹H NMR (CDCl₃, δ, ppm): 2.26 (s, 3H), 6.68 (s, 2H), 6.76 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.7Hz, 2H), 9.45 (s, 1H). ; Mass (m/e) 206 (M⁺).

【0040】合成例1または2と同様にして反応を行い、表1、2に記載の化合物を合成した。以下に、合成化合物の¹H NMR (CDCl₃, δ, ppm) スペクトル及びマススペクトルを示した。

表1-1の化合物: 2.38 (s, 3H), 5.05 (bs, 2H), 7.20 - 7.45 (m, 3H), 7.55 (d, J=6.8Hz, 2H). ; Mass (m/e) 190 (M⁺).

表1-3の化合物: 2.16 (s, 3H), 4.90 (bs, 2H), 7.25 - 7.5 (m, 4H). ; Mass (m/e): 224 (M⁺).

表1-4の化合物: 2.39 (s, 3H), 5.04 (bs, 2H), 7.

(8)

13

24 - 7.36 (m, 2H), 7.41 - 7.46 (m, 1H), 7.56 (m, 1H). ; Mass (m/e) 224 (M⁺).

表1-7の化合物 : 2.45 (s, 3H), 4.88 (bs, 2H), 7.56 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.46 (s, 1H). ; Mass(m/e) 235 (M⁺).

表1-8の化合物 : 2.44 (s, 3H), 4.94 (bs, 2H), 7.30 - 7.50 (m, 3H), 7.60 - 7.70 (m, 6H). ; Mass (m/e) 266 (M⁺).

表1-9の化合物 : 2.42 (s, 3H), 4.89 (bs, 2H), 7.62 - 7.72 (m, 4H). ; Mass (m/e) 258 (M⁺).

表1-10の化合物 : 2.15 (s, 3H), 4.91 (bs, 2H), 7.26 (dd, J=1.8Hz, J=8.0Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.46 (d, J=1.8Hz, 1H). ; Mass (m/e) 258 (M⁺).

表1-11の化合物 : 2.40 (s, 3H), 6.91 (bs, 2H), 7.55 (d, J=6.0Hz, 2H), 8.56 (d, J=6.0Hz, 2H). ; Mass (m/e) 191 (M⁺).

表1-12の化合物 : 2.44 (s, 3H), 5.19 (bs, 2H), 7.03 - 7.07 (m, 1H), 7.20 - 7.26 (m, 2H). ; Mass (m/e) 196 (M⁺).

表1-13の化合物 : 6.44 (bs, 2H), 7.00 - 7.08 (m, 2H), 7.25 - 7.35 (m, 4H), 8.43 (m, 2H). ; Mass (m/e) 271 (M⁺).

表1-14の化合物 : 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3H), 4.20 (q, J=7.1 Hz, 2H), 5.63 (bs, 2H), 7.37 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.6 Hz, 2H). ; Mass(m/e) 282 (M⁺).

表1-15の化合物 : 1.22 (t, J=7.1 Hz, 3H), 4.20 (q, J=7.1 Hz, 2H), 5.97 (bs, 2H), 7.34 - 7.42 (m, 3H), 7.60 - 7.70 (m, 2H).

表1-18の化合物 : 2.02 (s, 3H), 5.55 (m, 2H), 7.4 - 7.5 (m, 5H). ; Mass (m/e) 218 (M⁺).

表1-21の化合物 : 5.07 (ds, 2H), 7.2 - 7.5 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.4Hz, 2H). ; Mass (m/e) 176 (M⁺).

表1-23の化合物 : 5.17 (ds, 2H), 6.63 (s, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.73 (m, 2H). ; Mass (m/e) 194 (M⁺).

表2-3の化合物 : 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.69 (d, J=4.8Hz, 3H), 4.18 (q, J=7.2Hz, 2H), 7.36 - 7.42 (m, 4H), 7.63 - 7.68 (m, 2H). ; Mass (m/e) 262 (M⁺).

表2-4の化合物 : 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.86 (d, J=5.0Hz, 3H), 4.20 (q, J=7.2Hz, 2H), 6.56 (m, 1H), 7.36 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.6Hz, 2H). ; Mass (m/e) 296(M⁺).

表2-7の化合物 : 1.68 (bs, 6H), 1.97 (s, 3H), 3.58(bs, 4H), 7.40 - 7.45 (m, 3H), 7.45 - 7.55 (m, 2H). ; Mass (m/e) 286 (M⁺).

表2-8の化合物 : 3.58 (m, 4H), 3.85 (m, 4H), 7.

14

30 - 7.40 (m, 3H), 7.65 - 7.75 (m, 2H). ; Mass (m/e) 290 (M⁺).

表2-10の化合物 : 2.00 (s, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 7.40 - 7.55 (m, 5H). ; Mass (m/e) 288 (M⁺).

表2-11の化合物 : 2.06 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.55 - 3.85 (m, 8H), 7.40 - 7.51 (m, 4H). ; Mass (m/e) 363(M⁺).

表2-12の化合物 : 1.48 (s, 9H), 1.99 (s, 3H), 3.50 - 3.68 (m, 8H), 7.40 - 7.55 (m, 5H). ; Mass (m/e) 387(M⁺).

表2-13の化合物 : 1.48 (s, 9H), 2.05 (s, 3H), 3.50 - 3.65 (m, 8H), 7.40 - 7.50 (m, 4H). ; Mass (m/e) 421(M⁺).

表2-14の化合物 : 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.30 - 3.45 (m, 4H), 3.90 - 4.05 (m, 4H), 4.21 (q, J=7.2Hz, 2H), 7.39 - 7.42 (m, 3H), 7.68 - 7.73 (m, 2H). ; Mass (m/e) 317(M⁺).

表2-15の化合物 : 1.26 (t, J=7.0Hz, 3H), 2.96 - 3.01 (m, 4H), 3.54 - 3.59 (m, 4H), 4.20 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.6Hz, 2H). ; Mass (m/e) 351(M⁺).

表2-16の化合物 : 1.29 (t, J=7.1Hz, 3H), 4.29 (q, J=7.1Hz, 3H), 7.40 - 7.47 (m, 2H), 7.73 - 7.78 (m, 3H), 8.89 (s, 1H).

表2-17の化合物 : 7.43 - 7.60 (m, 3H), 7.65 - 7.78 (m, 2H), 9.08 (d, J=0.8Hz, 1H), 10.05 (d, J=0.8Hz, 1H).

表2-18の化合物 : 4.95 (s, 2H), 7.37 - 7.58 (m, 3H), 7.63 - 7.78 (m, 2H).

表2-19の化合物 : 2.50 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 7.38 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.5 (d, J=8.6Hz, 2H). ; Mass (m/e) 223(M⁺).

表2-20の化合物 : 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.22 (q, J=7.2Hz, 2H), 7.45 - 7.55 (m, 3H), 7.90 - 8.00 (m, 2H). ; Mass (m/e) 247(M⁺).

【0041】(合成例3) 2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-5-エトキシカルボニルチアゾール (25mg, 0.088mmol) をエタノール (3ml) に溶かし、水酸化ナトリウム (18mg, 0.45mmol) の水 (1ml) 溶液を加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合物は0.1M塩酸によりpH7.0に調整し、酢酸エチル-テトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸 (20mg) を得た。(表1-16の化合物)

¹H NMR (CDCl₃, δ, ppm) : 7.41 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.77 (bs, 2H). ; Mass (m/e) 254 (M⁺).

(9)

15

【0042】合成例3と同様にして反応を行い、表2-5の化合物及び表2-6の化合物を得た。以下に、合成化合物の¹H NMR (CDCl₃, δ, ppm) スペクトル及びマススペクトルを示した。

表2-5の化合物: 2.85 (d, J=4.8Hz, 3H), 7.35 - 7.38 (m, 3H), 7.63 - 7.70 (m, 2H), 8.22 - 8.32 (m, 1H). ; Mass (m/e) 234 (M⁺).

表2-6の化合物: 2.85 (d, J=4.8Hz, 3H), 7.43 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.25 - 8.35 (m, 1H). ; Mass (m/e) 268 (M⁺).

【0043】(合成例4) 2-ホルミルアミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 (80mg, 0.32mmol) のDMF溶液にジシクロヘキシルカルボジイミド (100mg, 0.48mmol) とN-ヒドロキシベンゾトリアゾール (49mg, 0.32mmol) を加え、次いで、プロピルアミン (50μl, 0.61mmol) を加え、室温で1.5時間撹拌した。反応液中の析出物を濾過し、濾過物を酢酸エチルで洗浄した。減圧下溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、2-ホルミルアミノ-4-フェニル-5-プロピルカルバモイルチアゾールを60mg得た。この化合物 (45mg, 0.16mmol) をメタノール (2ml) に溶かし、オキシ塩化リン (29μl, 0.31mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を濃縮し、残留物を酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム、及び水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、2-アミノ-4-フェニル-5-プロピルカルバモイルチアゾール (26mg) を得た。(表1-19の化合物)

¹H NMR (CDCl₃, δ, ppm): 0.73 (t, J=7.4Hz, 3H), *

16

* 1.32 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 5.51 (bs, 3H), 7.40 - 7.50 (m, 3H), 7.50 - 7.60 (m, 2H). ; Mass (m/e) 261 (M⁺).

【0044】合成例4と同様にして反応を行い、表2-20の化合物を得た。以下に、合成化合物の¹H NMR (CDCl₃, δ, ppm) スペクトル及びマススペクトルを示した。

表2-20の化合物: 0.82 (t, J=6.2Hz, 6H), 1.00 - 1.40 (m, 8H), 3.80 - 4.00 (m, 1H), 5.21 (d, J=9.0Hz, 1H), 5.44 (bs, 2H), 7.40 - 7.60 (m, 5H). ; Mass (m/e) 317 (M⁺).

【0045】(試験例1)

IL-6生産抑制活性試験

96穴マルチウエルプレートに、1×10⁴/mLのマウス前骨芽細胞MC3T3E1 (培地: 10%牛胎児血清含有アルファMEM) を入れて、定法に従い3日間CO₂インキュベーターで培養した。細胞がコンフルエントになったことを確認し、副甲状腺ホルモン (PTH) 20ng/mL 或いは、PTHと希釈列に従った各種濃度の被検化合物の両方を含む上記培地に交換した。さらに1日培養した後、培養上清中に生成されたIL-6の濃度をバイオアッセイにより定量した。IL-6の定量は、IL-6依存的に増殖するマウスハイブリドーマMH60を用い、定法に従って行った。PTH刺激によって生産されるIL-6の量に対し、これを50%抑制するのに必要な阻害剤の濃度をIC₅₀値とした。表3および表4に本発明に係る化合物のIL-6生産抑制活性を示した。

【0046】

30 【表3】

表3. チアゾール化合物のIL-6生産抑制活性 (1)

化合物	IC ₅₀ 値 (μg/mL)	化合物	IC ₅₀ 値 (μg/mL)
表1-1	10	表1-13	8.0
表1-2	27	表1-14	6.0
表1-3	2.5	表1-15	6.0
表1-4	20	表1-16	5.0
表1-5	1.0	表1-17	15
表1-6	3.0	表1-18	40
表1-7	18	表1-19	40
表1-8	50	表1-20	30
表1-9	7.0	表1-21	60
表1-10	8.0	表1-22	40
表1-11	18	表1-23	90
表1-12	5.0	表1-24	40

【0047】

【表4】

(10)

17

18

表4. チアゾール化合物のIL-6生産抑制活性(2)

化合物	IC ₅₀ 値(μg/mL)	化合物	IC ₅₀ 値(μg/mL)
表2-1	2.5	表2-11	7.0
表2-2	2.5	表2-12	3.0
表2-3	3.5	表2-13	2.5
表2-4	4.0	表2-14	9.0
表2-5	4.0	表2-15	2.0
表2-6	6.0	表2-16	3.0
表2-7	1.8	表2-17	3.0
表2-8	1.0	表2-18	3.0
表2-9	1.5	表2-19	9.0
表2-10	8.0	表2-20	4.0

【0048】(試験例2)

骨吸収抑制活性試験

4週齢のddYマウス(メス)の卵巣を塩酸ケタミン麻酔下で摘出した。卵巣摘出翌日より、表1-5の化合物を0.4、2、10mg/kg/日の投与量で4週間連続して腹腔内投与し、4週間後に屠殺し大腿骨乾燥重量を測定した。また、子宮重量も測定した。更に骨硬度試験機TK-252C

(室町機械株式会社製)を用いて3点折曲げ試験により大腿骨強度を測定した。対照として卵巣摘出を行わず偽手術をおこない溶媒(5%DMSO)のみを投与した群、卵*

*巣摘出を行い溶媒のみを投与した群を用意した。各群5匹のマウスを用いた。次表に各群の大腿骨の乾燥重量、子宮重量、及び骨強度の指標となる極限負荷量(ultimate load)および破断エネルギー(yield energy)を平均値±標準誤差として示した。表1-17の化合物、および表2-9の化合物も同様の試験を行い、その結果をそれぞれ表5、表6、及び表7に示した。

【0049】

【表5】

表5: 表1-5の化合物の骨吸収抑制活性

化合物投与量	大腿骨乾燥重量/体重(mg/g)	子宮重量(mg)
0 mg/kg/日(溶媒のみ)	1.33±0.03	20.7±2.6
0.4 mg/kg/日	1.39±0.03	20.7±1.3
2 mg/kg/日	1.47±0.04	21.3±1.6
10 mg/kg/日	1.37±0.03	19.0±1.4
偽手術	1.51±0.06	117.2±10.7

(表5続き)

化合物投与量	極限負荷量(N)	破断エネルギー(mJ)
0 mg/kg/日(溶媒のみ)	14.7±0.3	3.2±0.1
0.4 mg/kg/日	15.4±0.9	3.0±0.3
2 mg/kg/日	17.6±0.7	4.2±0.1
10 mg/kg/日	15.9±0.3	3.6±0.2
偽手術	17.2±1.2	3.6±0.6

【0050】

※ ※【表6】

表6. 表1-17の化合物の骨吸収抑制活性

化合物投与量	大腿骨乾燥重量/体重(mg/g)	子宮重量(mg)
0 mg/kg/日(溶媒のみ)	1.30±0.07	16.7±1.4

(11)

19		20
0.4 mg/kg/日	1.32±0.04	15.4±1.4
2 mg/kg/日	1.32±0.04	17.0±1.2
10 mg/kg/日	1.36±0.03	13.3±0.4
偽手術	1.48±0.02	122.0±14.4

(表6 続き)

化合物投与量	極限負荷量(N)	破断エネルギー(mJ)
0 mg/kg/日 (溶媒のみ)	12.6±0.4	3.3±0.5
0.4 mg/kg/日	14.0±0.6	3.7±0.3
2 mg/kg/日	13.6±0.7	4.1±0.3
10 mg/kg/日	12.8±0.5	3.6±0.2
偽手術	16.3±1.1	4.2±0.6

【0051】

* * 【表7】

表7. 表2-9の化合物の骨吸収抑制活性

化合物投与量	大腿骨乾燥重量/体重(mg/g)	子宮重量(mg)
0 mg/kg/日 (溶媒のみ)	1.30±0.03	19.3±2.1
0.4 mg/kg/日	1.34±0.02	17.6±0.9
2 mg/kg/日	1.35±0.02	16.3±0.7
10 mg/kg/日	1.35±0.01	13.9±0.4
偽手術	1.50±0.04	105.4±8.0

(表7 続き)

化合物投与量	極限負荷量(N)	破断エネルギー(mJ)
0 mg/kg/日 (溶媒のみ)	13.1±0.7	3.7±0.5
0.4 mg/kg/日	13.6±0.5	3.1±0.4
2 mg/kg/日	14.3±0.8	3.8±0.2
10 mg/kg/日	15.0±0.1	3.8±0.6
偽手術	16.0±0.5	3.9±0.3

【0052】表5、表6及び表7より、表1-5の化合物、表1-17の化合物、及び表2-9の化合物は、閉経後骨粗鬆症の動物モデルである卵巣摘出マウスにおいて、子宮重量を増加させることなく骨重量及び骨強度の減少を抑制する活性を有することが判明した。

【0053】

【発明の効果】本発明に係るチアゾール化合物は、閉経後骨粗鬆症の動物モデルである卵巣摘出マウスにおいて、子宮重量を増加させることなく骨重量及び骨強度の減少を抑制する活性を有し、1L-6生産抑制剤、骨吸収抑制剤、及び抗骨粗鬆症剤としての用途を有する。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. 6

識別記号

F I

C 0 7 D 277/40

C 0 7 D 277/40

// C 0 7 D 277/22

277/22

(12)

(72)発明者 矢田 美日
神奈川県相模原市鶴野森1-18-10

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成11年(1999)6月15日

【公開番号】特開平10-87490

【公開日】平成10年(1998)4月7日

【年通号数】公開特許公報10-875

【出願番号】特願平8-238908

【国際特許分類第6版】

A61K 31/425 AED

31/44 ABJ

31/445 ADD

31/495

31/535

C07D 277/40

// C07D 277/22

【F I】

A61K 31/425 AED

31/44 ABJ

31/445 ADD

31/495

31/535

C07D 277/40

277/22

【手続補正書】

【提出日】平成10年1月22日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】発明の名称

【補正方法】変更

【補正内容】

【発明の名称】 インターロイキン6生産抑制剤、
骨強度減少抑制剤、抗骨粗鬆症剤、及びチアゾール化合物

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

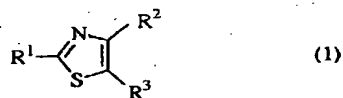
【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記の一般式(1)

【化1】

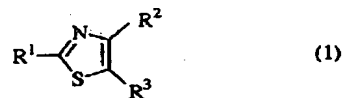


(式中、R¹は水素原子、無置換もしくは置換のアミノ基、又は低級アルキル基を表す。R²は無置換もしくは

置換のアリール基を表す。R³は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、ヒドロキシメチル基、シクロアルキル基、ビニル基、シアノ基、又は無置換もしくは置換のアリール基を表す。)で表されるチアゾール化合物もしくはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するインターロイキン6生産抑制剤。

【請求項2】 下記の一般式(1)

【化2】



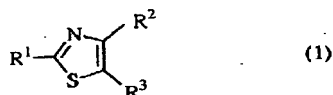
(式中、R¹は水素原子、無置換もしくは置換のアミノ基、又は低級アルキル基を表す。R²は無置換もしくは置換のアリール基を表す。R³は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、ヒドロキシメチル基、シクロアルキル基、ビニル基、シアノ基、又は無置換もしくは置換のアリール基を表す。)で表されるチアゾール化合物もしくはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する骨強度減少抑制剤。

【請求項3】 下記の一般式(1)

(2)

3

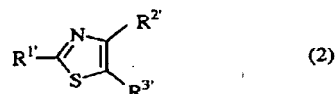
【化3】



(式中、 R^1 は水素原子、無置換もしくは置換のアミノ基、又は低級アルキル基を表す。 R^2 は無置換もしくは置換のアリール基を表す。 R^3 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、カルバモイル基、ヒドロキシメチル基、シクロアルキル基、ビニル基、シアノ基、又は無置換もしくは置換のアリール基を表す。)で表されるチアゾール化合物もしくはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗骨粗鬆症剤。

【請求項4】 一般式(2)

【化4】

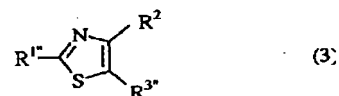


(式中、 $R^{1'}$ はアミノ基であり、 $R^{2'}$ はフェニル基及び4-クロロフェニル基を除く無置換もしくは置換のアリール基であり、 $R^{3'}$ は低級アルキル基又は無置換もしくは置換アリール基である。)であるチアゾール化合物。

【請求項5】 $R^{2'}$ がヘテロアリール基である、請求項4記載のチアゾール化合物。

【請求項6】 一般式(3)

【化5】



(式中、 $R^{1''}$ はピロリジニル基又は無置換もしくは置換のピペラジニル基であり、 R^2 は無置換もしくは置換のアリール基であり、 R^3 はアシル基、アルコキシカルボニル基、又はカルボキシル基である。)であるチアゾール化合物。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0001

【補正方法】変更

【補正内容】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、各種生体物質の刺激によって惹起されるインターロイキン6(IL-6)の生産を制御するIL-6生産抑制剤、骨強度減少抑制剤、及び抗骨粗鬆症剤に関する。

4

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正内容】

【0006】薬理作用については、2, 4-ジ置換-チアゾール化合物に関して、例えば、抗真菌作用(S. K. Srivastava, K. A. Gupta, Acta Chim. Hung. 1985, 118, 249 (Chem Abstr. 103 : 152558W, 1985.))、抗菌作用(S. K. Singh, S. S. Naim, Indian J. Chem. Sect. B 1989, 28B, 786. (Chem Abstr. 112 : 198195q))、抗アレルギー作用(J. Yoshinaga, T. Shogaki, T. Shogaki, T. Takao, H. Ozeki, Y. Kato, Eur. Pat. Appl. EP 321,115)が知られている。一方、2, 4, 5-トリ置換-チアゾール化合物においては、唯一、2-アミノ-5-メチル-4-フェニルチアゾールについて、魚類の麻酔作用(Fr. Demande 2,037,003 (Chem. Abstr., 75, 112867t (1971)))が報告されているのみである。すなわち、本発明に示されるときIL-6生産抑制作用、骨強度減少抑制剤、及び抗骨粗鬆症作用に関する報告はない。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正内容】

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、IL-6に由来する種々の疾患の予防、及び治療薬として期待される、IL-6の生産を抑制する薬剤、骨強度減少抑制剤、及び抗骨粗鬆症剤を提供することにある。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正内容】

【0011】(式中、 R^1 は水素原子、無置換もしくは置換のアミノ基、又は低級アルキル基を表す。 R^2 は無置換もしくは置換のアリール基を表す。 R^3 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、カルバモイル基ヒドロキシメチル基、シクロアルキル基、ビニル基、シアノ基、又は無置換もしくは置換のアリール基を表す。)で表されるチアゾール化合物もしくはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するインターロイキン6生産抑制剤、骨強度減少抑制剤、及び抗骨粗鬆症剤を提供する。本発明のこれらの薬剤は、予防薬、及び治療薬の双方を包含するものである。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

(3)

5

【補正対象項目名】0048

【補正方法】変更

【補正内容】

【0048】(試験例2)

骨重量及び骨強度測定

4週齢のddYマウス(メス)の卵巢を塩酸ケタミン麻酔下で摘出した。卵巢摘出翌日より、表1-5の化合物を0.4、2、10mg/kg/日の投与量で4週間連続して腹腔内投与し、4週間後に屠殺し大腿骨乾燥重量を測定した。また、子宮重量も測定した。更に骨硬度試験機TK-252C(室町機械株式会社製)を用いて3点折曲げ試験により大腿骨強度を測定した。対照として卵巢摘出を行わず偽手術をおこない溶媒(5%DMSO)のみを投与した群、卵巢摘出を行い溶媒のみを投与した群を用意した。各群5*

6

*匹のマウスを用いた。次表に各群の大腿骨の乾燥重量、子宮重量、及び骨強度の指標となる極限負荷量(ultimate load)および破断エネルギー(yield energy)を平均値±標準誤差として示した。表1-17の化合物、および表2-9の化合物も同様の試験を行い、その結果をそれぞれ表5、表6、及び表7に示した。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0049

【補正方法】変更

【補正内容】

【0049】

【表5】

表5. 表1-5の化合物の投与試験結果

化合物投与量	大腿骨乾燥重量/体重(mg/g)	子宮重量(mg)
0 mg/kg/日 (溶媒のみ)	1.33±0.03	20.7±2.6
0.4 mg/kg/日	1.39±0.03	20.7±1.3
2 mg/kg/日	1.47±0.04	21.3±1.6
10 mg/kg/日	1.37±0.03	19.0±1.4
偽手術	1.51±0.06	117.2±10.7

(表5 続き)

化合物投与量	極限負荷量(N)	破断エネルギー(mJ)
0 mg/kg/日 (溶媒のみ)	14.7±0.3	3.2±0.1
0.4 mg/kg/日	15.4±0.9	3.0±0.3
2 mg/kg/日	17.6±0.7	4.2±0.1
10 mg/kg/日	15.9±0.3	3.6±0.2
偽手術	17.2±1.2	3.6±0.6

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0050

【補正方法】変更

※【補正内容】

【0050】

【表6】

※

表6. 表1-17の化合物の投与試験結果

化合物投与量	大腿骨乾燥重量/体重(mg/g)	子宮重量(mg)
0 mg/kg/日 (溶媒のみ)	1.30±0.07	16.7±1.4
0.4 mg/kg/日	1.32±0.04	15.4±1.4
2 mg/kg/日	1.32±0.04	17.0±1.2
10 mg/kg/日	1.36±0.03	13.3±0.4
偽手術	1.48±0.02	122.0±14.4

(表6 続き)

(4)

7 化合物投与量	極限負荷量(N)	8 破断エネルギー(mJ)
0 mg/kg/日 (溶媒のみ)	12.6±0.4	3.3±0.5
0.4 mg/kg/日	14.0±0.6	3.7±0.3
2 mg/kg/日	13.6±0.7	4.1±0.3
10 mg/kg/日	12.8±0.5	3.6±0.2
偽手術	16.3±1.1	4.2±0.6

【手続補正10】

* 【補正内容】

【補正対象書類名】明細書

10 【0051】

【補正対象項目名】0051

【表7】

【補正方法】変更

*

表7. 表2-9の化合物の投与試験結果

化合物投与量	大腿骨乾燥重量/体重(mg/g)	子宮重量(mg)
0 mg/kg/日 (溶媒のみ)	1.30±0.03	19.3±2.1
0.4 mg/kg/日	1.34±0.02	17.6±0.9
2 mg/kg/日	1.35±0.02	16.3±0.7
10 mg/kg/日	1.35±0.01	13.9±0.4
偽手術	1.50±0.04	105.4±8.0

(表7 続き)

化合物投与量	極限負荷量(N)	破断エネルギー(mJ)
0 mg/kg/日 (溶媒のみ)	13.1±0.7	3.7±0.5
0.4 mg/kg/日	13.6±0.5	3.1±0.4
2 mg/kg/日	14.3±0.8	3.8±0.2
10 mg/kg/日	15.0±0.1	3.8±0.6
偽手術	16.0±0.5	3.9±0.3

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0053

【補正方法】変更

【補正内容】

【0053】

【発明の効果】本発明に係るチアゾール化合物は、閉経後骨粗鬆症の動物モデルである卵巣摘出マウスにおいて、子宮重量を増加させることなく骨重量及び骨強度の減少を抑制する活性を有し、IL-6生産抑制剤、骨強度減少抑制剤、及び抗骨粗鬆症剤としての用途を有する。